

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-95770

(P2000-95770A)

(43) 公開日 平成12年4月4日 (2000. 4. 4)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 277/34		C 0 7 D 277/34	
A 6 1 K 31/00	6 0 9	A 6 1 K 31/00	6 0 9 F
			6 0 9 J
			6 0 9 G
			6 0 9

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-200647

(22) 出願日 平成11年7月14日 (1999. 7. 14)

(31) 優先権主張番号 特願平10-206758

(32) 優先日 平成10年7月22日 (1998. 7. 22)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000109831

トーアエイヨー株式会社

東京都中央区京橋3丁目1番2号

(72) 発明者 佐藤 正次

埼玉県大宮市天沼町2丁目293-3 トー

アエイヨー株式会社東京研究所内

(72) 発明者 白川 誠一郎

東京都中央区京橋3丁目1番2号 トーア

エイヨー株式会社内

(74) 代理人 100073874

弁理士 萩野 平 (外5名)

最終頁に続く

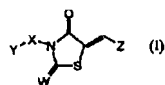
(54) 【発明の名称】 N置換チアゾリジン誘導体及びそれを含有する医薬

(57) 【要約】

【課題】 キマーゼに対する選択的な阻害作用を有し、キマーゼ活性に基づくアンギオテンシンII産生の異常亢進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤の提供。

【解決手段】 一般式 (I) (式中、Yは置換されていてもよい芳香族炭化水素基又は置換されていてもよい単環もしくは縮合複素環基を、Xはスルホニル基、カルボニル基、カルボニルオキシ基又はチオカルボニルオキシ基を、Wは酸素原子又はイオウ原子を、Zは置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい単環もしくは縮合複素環基又は単環式低級飽和炭化水素基を示す) により表されるN置換チアゾリジン誘導体又はその薬理学的許容される塩を有効成分として含むキマーゼ阻害剤。

【化1】

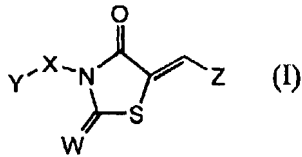


1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】



(式中、Yは置換されていてもよい芳香族炭化水素基又は置換されていてもよい単環もしくは縮合複素環基、Xはスルホニル基、カルボニル基、カルボニルオキシ基又はチオカルボニルオキシ基を、Wは酸素原子又はイオウ原子を、Zは置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい単環もしくは縮合複素環基又は単環式低級飽和炭化水素基を示す)により表されるN置換チアゾリジン誘導体及びその塩。

【請求項2】 Yが無置換又はモノ置換ナフチル基、Xがスルホニル基、カルボニル基又はカルボニルオキシ基である請求項1記載のN置換チアゾリジン誘導体及びその塩。

【請求項3】 Yが無置換又はモノ置換ナフチル基、Xがカルボニル基、Zが置換されていてもよいフリル基である請求項1又は2記載のN置換チアゾリジン誘導体及びその塩。

【請求項4】 3-(2-ナフチルカルボニル)-5-[2-[5-[(1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラゾリル)-5-チオ]メチル]]フリルメチリデン]-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン、[5-[5-[3-(2-ナフチルカルボニル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イルメチリデン]-2-フリル]メチルチオ]-1, 2, 3, 4-テトラゾリル]酢酸及びそのナトリウム塩、5-[2-[5-[(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラゾリル)-5-チオ]メチル]]フリルメチリデン]-3-(2-ナフチルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン、3-(2-ナフチルカルボニル)-5-[2-[5-[(ピリミジル-2-チオ)メチル]]フリルメチリデン]-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩、5-[2-(5-ヒドロキシメチル)フリルメチリデン]-3-(2-ナフチルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオンから選ばれる請求項1〜3の何れか1項に記載のN置換チアゾリジン誘導体及びその塩。

【請求項5】 請求項1〜4の何れか1項に記載のN置換チアゾリジン誘導体を有効成分とする医薬。

【請求項6】 請求項1〜4の何れか1項に記載のN置換チアゾリジン誘導体を有効成分とするキマーゼ阻害剤。

【請求項7】 請求項1〜4の何れか1項に記載のN置換チアゾリジン誘導体を有効成分とするアンギオテンシン

2

II生産の異常亢進に起因する高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性及び非糖尿病性腎疾患、経皮的冠動脈形成術(PTCA)施行後の再狭窄の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なN置換チアゾリジン誘導体及びこれを有効成分とする医薬に関する。この化合物は、キマーゼに対する選択的な阻害作用を有し、キマーゼ活性に基づくアンギオテンシンII(以下、「AngII」と略す)産生の異常亢進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】AngIIは、血圧上昇作用のほか、細胞増殖促進作用を有することから、高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性及び非糖尿病性腎疾患、経皮的冠動脈形成術(以下、「PTCA」と略す)施行後の再狭窄等の疾患の原因物質又は危険因子と考えられている。また、AngIIはアンギオテンシン変換酵素(以下、「ACE」と略す)によりアンギオテンシンI(以下、「AngI」と略す)から生成することが知られており、ACE阻害剤は上記疾病の予防・治療剤として多数開発されている。

【0003】しかしながら、ACE阻害剤のPTCA後の再狭窄に対する予防効果を期待して施行されたMERCAPTOR試験(Circulation, 86巻, 1号, 100頁, 1992年)及びMARCAPTOR試験(J. Am. Coll. Cardiol., 27巻, 1号, 1頁, 1996年)の結果からは有効性は確認できなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】上記臨床試験の成績は、ヒトにはACEの関与しないAngII産生経路が存在することを示唆するものであった。一方、奥西らはセリンプロテアーゼの一種であるキマーゼと呼ばれる酵素がACEよりも高選択的にAngIをAngIIに変換することを明らかにした(J. Hypertension, 2巻, 277頁, 1984年, 及びBiochem. Biophys. Res. Commun., 149巻, 1186頁, 1987年)。実際、イヌのバレーン傷害後の動脈でキマーゼの上昇が確認されている(奥西ら; 炎症, 14巻, 3号, 193頁, 1994年)。キマーゼは、ACE阻害剤では阻害されないため、上記の臨床試験結果のように、PTCA施行後の血管再狭窄防止におけるACE阻害剤の有効性が認められなかったものと考えられる。

【0005】一方、浦田らは、ヒト心臓からキマーゼを精製し、心臓や血管で産生されるAngIIの70〜80%がキマーゼによるものであることを明らかにした(J. Biol. Chem., 265巻, 22348

頁, 1990年)。したがって、AngII産生の異常亢進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療には、ACEよりもむしろキマーゼを阻害することが重要であり、キマーゼ阻害剤の心臓・循環器系疾患への応用を示唆するものである。

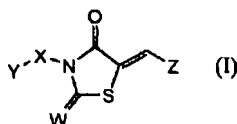
【0006】現在、キマーゼに対する阻害剤としては、蛋白質である大豆由来トリプシン阻害剤及び α -アンチトリプシン、ペプチド誘導体であるキモスタチン、非可逆的阻害剤であるフェニルメタンサルフォニルフルオリド等が知られているが、蛋白質である大豆由来トリプシン阻害剤及び α -アンチトリプシンの臨床応用は実際上不可能であり、キモスタチンは生体内でペプチド結合が容易に分解されるため実用化は困難であり、非可逆的阻害剤はキマーゼに対する特異的選択性が乏しいため、例えば、これまでに既知のセリンプロテアーゼ阻害剤であるPMSF（フェニルメタンサルフォニルフルオリド）はキマーゼのみでなく、セリンプロテアーゼに属する種々の酵素を強力に阻害するため、臨床応用は難しいものと考えられる。すなわち、現在までに臨床的に応用可能なキマーゼ阻害剤は見い出されておらず、AngII産生の異常亢進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療に結びつく臨床応用可能なキマーゼ阻害剤の開発が望まれている。

【0007】

【発明が解決しようとするための手段】本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意検討した結果、新規なN置換チアゾリジン誘導体が、優れたヒトキマーゼ阻害活性と酵素選択性を有することを見い出した。すなわち、本発明は、一般式(I)

【0008】

【化2】



【0009】(式中、Yは置換されていてもよい芳香族炭化水素基又は置換されていてもよい単環もしくは縮合複素環基を、Xはスルホニル基、カルボニル基、カルボニルオキシ基又はチオカルボニルオキシ基を、Wは酸素原子又はイオウ原子を、Zは置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい単環もしくは縮合複素環基又は単環式低級飽和炭化水素基を示す)により表されるN置換チアゾリジン誘導体及びその塩に関するものである。

【0010】本発明の一般式(I)で表されるN置換チアゾリジン化合物(以下、「本発明化合物(I)」とも記す。)は、キマーゼに対して強力な阻害活性を有し、キマーゼ活性に基づくAngII産生の異常亢進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療に結びつく極めて有

用な化合物である。

【0011】Yの芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基等が挙げられる。なかでもフェニル基、ナフチル基が好ましい。単環複素環基としては、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリミジル基等が挙げられる。なかでもフリル基、チエニル基が好ましい。縮合複素環基としては、例えばキノリル基、イソキノリル基、ベンゾフランニル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。なかでもキノリル基、ベンゾチエニル基が好ましい。

【0012】上記のYで示される芳香族炭化水素基は置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、例えばハロゲン原子(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、低級アルキル基(例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1ないし4個の直鎖状又は分岐状低級アルキル基で、なかでもメチル基、エチル基が好ましい)、低級アルコキシ基(例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等の炭素数1ないし4個の直鎖状又は分岐状低級アルコキシ基で、なかでもメトキシ基、エトキシ基が好ましい)、トリフルオロメトキシ基、シリルオキシ基、シアノ基、低級アルキルアミノ基(例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等で、なかでもジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基が好ましい)、低級アシルアミノ基(例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソプロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等で、なかでもアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基が好ましい)、芳香族炭化水素基(例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基等で、なかでもフェニル基、ナフチル基が好ましい)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等で、なかでもメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基が好ましい)が挙げられる。これらの置換基は、Yで示される芳香族炭化水素基に1ないし3個置換されていてもよい。

【0013】Yで示される単環もしくは縮合複素環基は置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、例えばハロゲン原子(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、低級アルキル基(例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1ないし4個の直鎖状又は分岐状低級アルキル基で、なかでもメチル基、エチル基が好ましい)が挙げられる。これらの置換基は、Yで示される単環もしくは縮合複素環基に1

ないし3個置換されていてもよい。

【0014】Zの芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、インダニル基等が挙げられる。なかでもフェニル基、ナフチル基が好ましい。単環複素環基としては、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、ビリジル基、ピリミジル基、ピラニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、ピリダジニル基、オキサゾリル基等が挙げられる。なかでもフリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラニル基、ビリジル基、イミダゾリル基、チアゾリル基が好ましい。縮合複素環基としては、例えばインドリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、ベンゾジオキサニル基、ジオキサインダニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾピラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、フタラジニル基、ナフチリジル基等が挙げられる。なかでもインドリル基、キノリル基、ベンゾジオキサニル基、ジオキサインダニル基が好ましい。Zの単環式低級飽和炭化水素基としては、例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。なかでもシクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

【0015】上記のZで示される芳香族炭化水素基は置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、例えばハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、低級アルキル基（例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1ないし4個の直鎖状又は分岐状低級アルキル基で、なかでもメチル基、エチル基が好ましい）、低級アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等の炭素数1ないし4個の直鎖状又は分岐状低級アルコキシ基で、なかでもメトキシ基、エトキシ基が好ましい）、ヒドロキシ基、シアノ基、低級アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等で、なかでもジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基が好ましい）、低級アルキルチオ基（例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等で、なかでもメチルチオ基、エチルチオ基が好ましい）、低級アシルオキシ基（例えばアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基等で、なかでもアセチルオキシ基が好ましい）が挙げられる。これらの置換基は、Zで示される芳香族炭化水素基に1ないし3個置換されていてもよい。

【0016】Zで示される単環もしくは縮合複素環基の中で、Zが特にフリル基を除く単環もしくは縮合複素環

基の場合、それらは置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1ないし4個の直鎖状又は分岐状低級アルキル基で、なかでもメチル基、エチル基が好ましい）が挙げられる。これらの置換基は、上記Zで示される単環もしくは縮合複素環基に1ないし3個置換されていてもよい。

【0017】Zで示される単環もしくは縮合複素環基の中で、Zが特にフリル基の場合、フリル基は置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1ないし4個の直鎖状又は分岐状低級アルキル基等で、なかでもメチル基、エチル基が好ましい）、ヒドロキシ低級アルキル基（例えばヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等で、なかでもヒドロキシメチル基が好ましい）、シリルオキシメチル基、ホルミル基、置換されていてもよいアシルオキシメチル基（例えばアセチルオキシメチル基、アミノアセチルオキシメチル基、4-（モルホリン-4-イルメチル）ベンゾイルオキシメチル基等で、なかでもアミノアセチルオキシメチル基、4-（モルホリン-4-イルメチル）ベンゾイルオキシメチル基が好ましい）、置換されていてもよい低級アシルチオメチル基（例えばアセチルチオメチル基、プロピオニルチオメチル基、ブチリルチオメチル基等で、なかでもアセチルチオメチル基が好ましい）、アミジノチオメチル基、アミノ基置換低級アルキルチオメチル基（例えばアミノメチルチオメチル基、2-アミノエチルチオメチル基、3-アミノプロピルチオメチル基等で、なかでも2-アミノエチルチオメチル基が好ましい）、置換されていてもよいヘテロ環チオメチル基が挙げられる。これらの置換基は、上記Zで示される単環もしくは縮合複素環基に1ないし3個置換されていてもよい。

【0018】上記の置換されていてもよいヘテロ環チオメチル基におけるヘテロ環とは、酸素原子、イオウ原子及び窒素原子から選択される同一又は異なるヘテロ原子を含有する芳香族系の単環式ヘテロ環を意味し、該単環式ヘテロ環として好ましくはヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし6員環であり、例えばフリル、チエニル、テトラゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ビリジル、ピリミジル、オキサジニル、トリアジル等が挙げられ、特に好ましくはテトラゾリル、トリアジル、ビリジル、ピリミジルが挙げられる。

【0019】上記の置換されていてもよいヘテロ環チオメチル基は、そのヘテロ環に置換基が置換されていてもよく、該置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、

ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1ないし4個の直鎖状又は分岐状低級アルキル基で、なかでもメチル基、エチル基が好ましい)、芳香族炭化水素基(例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基等で、なかでもフェニル基、ナフチル基が好ましい)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基)、酢酸及びその塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等で、なかでもナトリウム塩が好ましい)、アミノ基、アミジノ基等が挙げられる。これらの置換基は、上記ヘテロ環チオメチル基に1ないし3個置換されていてもよい。

【0020】本発明化合物(I)のうち、特に好ましいものを例示すれば以下の通りである。3-(2-ナフチルカルボニル)-5-[2-[5-[(1-フェニル-1,2,3,4-テトラゾリル)-5-チオ]メチル]]フリルメチリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン; [[5-[5-[3-(2-ナフチルカルボニル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イルメチリデン]-2-フリル]メチルチオ]-1,2,3,4-テトラゾリル]酢酸及びそのナトリウム塩; 5-[2-[5-[(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-5-チオ]メチル]]フリルメチリデン]-3-(2-ナフチルカルボニル)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン; 3-(2-ナフチルカルボニル)-5-[2-[5-[(ピリミジル-2-チオ)メチル]]フリルメチリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩; 5-[2-(5-ヒド *

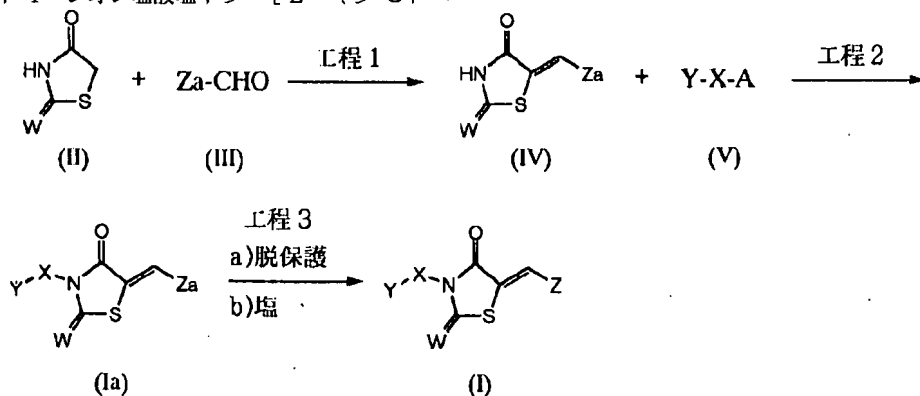
*ロキシメチル)フリルメチリデン]-3-(2-ナフチルカルボニル)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン

【0021】次に、本発明のN置換チアゾリジン誘導体の製造法について説明する。本発明の前記一般式(I)の化合物は、下記に示すような反応式で説明される製造法によって製造することができる。

【0022】化合物(Ia)は、化合物(II)から次の方法で合成することができる。すなわち、化合物(II)とアルデヒド(III)を文献記載の方法(特開平5-239041号他)に準じてエタノール等の低級アルコール溶媒中、室温から溶媒の還流温度までの範囲で、ピペリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で反応させ化合物(IV)を合成し、得られた化合物(IV)をジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム等、又はそれらの混合溶媒中、0℃から溶媒の還流温度までの範囲でナトリウムアミド、リチウムアミド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウムt-ブトキシド、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデック-7-エン)等の塩基存在下、化合物(V)(式中Aはハロゲン原子を示し、W、X、Y、Zは前記と同義)と反応させた後、必要に応じて脱保護や塩形成を行うことにより、一般式(I)に示す化合物を製造することができる。

【0023】

【化3】

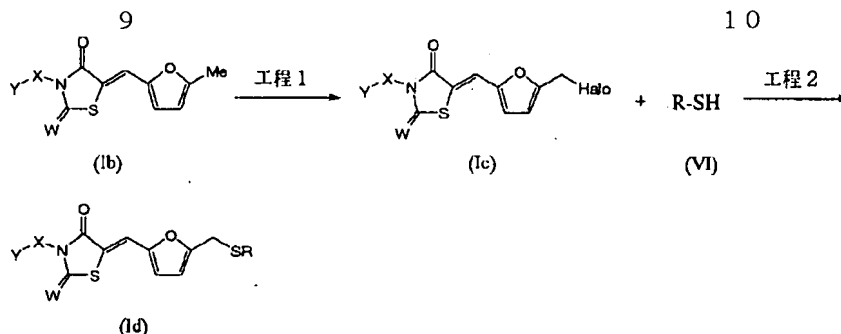


【0024】化合物(I d)は、化合物(I b)から次の方法で合成することができる。すなわち、化合物(I b)を四塩化炭素等の含ハロゲン溶媒中、溶媒還流温度にて触媒量の2,2'-アゾビスイソブチロニトリル存在下、N-ハロゲノコハク酸イミドにてハロゲン化し化合物(I c)とした後、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム等、又はそれらの混合溶媒中、0℃から溶媒の還流温度までの範囲でナトリウムアミド、※

※リチウムアミド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウムt-ブトキシド、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、DBU等の塩基存在下、化合物(V I)(式中、Rは置換されていてもよい複素環基)と反応させ、必要に応じて脱保護や塩形成を行うことにより、一般式(I d)に示す化合物を製造することができる。

【0025】

【化4】



【0026】このようにして生成された本発明化合物(1)は、再結晶やカラムクロマトグラフィー等の慣用的手段により単離精製することができる。

【0027】本発明化合物(1)の塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、燐酸塩等の無機酸との塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩等の有機酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属との塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属との塩が挙げられる。これらの塩は、本発明化合物(1)を常法により上記酸、塩基、有機酸等と処理することにより得られる。

【0028】本発明化合物(1)又はその塩、特にその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするものは、医薬やキマーゼ阻害剤として有用である。薬理学的に許容し得る塩としては、前記の酸又は塩基付加塩が挙げられる。また、これらの化合物にはオレフィンに由来する幾何異性体も含まれる。

【0029】一般式(1)の化合物又はその塩は、経口又は非経口的(例えば静脈もしくは筋肉内に注射)に投与することができる。

【0030】経口投与用製剤としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤を含む)、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられる。この経口投与用製剤は製剤分野において通常用いられる添加剤を配合し、公知の方法に従って製造することができる。このような添加剤としては、例えば乳糖、マンニトール、無水リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、でんぷん、カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤等が用いられる。

【0031】非経口投与用製剤としては、例えば注射剤等が挙げられる。このような注射剤は公知の方法、例えば一般式(1)の化合物又はその塩を日局注射用水に溶解することにより製造される。必要により塩化ナトリウム等の等張化剤、リン酸水素ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム等の緩衝剤等を配合してもよい。

【0032】本発明の化合物の成人1日当たりの投与量*50

*は、患者の症状や体重、年齢、化合物の種類、投与経路等によって変動し得るが、経口投与の場合には、投与量は約1~1,000mgが適切であり、約10~300mgが好ましい。非経口投与の場合には、経口投与の場合の10分の1量~2分の1量を投与すればよい。これらの投与量は、患者の症状や体重、年齢等により適宜増減することが可能である。

【0033】

【実施例】本発明の化合物は、キマーゼに対して選択的な阻害作用を示す。下記の試験例により、本発明の化合物のキマーゼ阻害活性について試験した。

【0034】[試験例1]サルキマーゼ阻害活性の測定
キマーゼは、種により基質選択性に差があることが知られている。サルキマーゼは、ヒトキマーゼと比較して一次構造、酵素学的性質ともに極めて類似していることが報告されている(宮崎ら;血管,20巻,207頁,1997年)。そこで、浦田らのヒト心臓キマーゼ精製法(文献既述)に準じてアカゲザル心臓よりキマーゼを精製し、これを実験に用いた。本発明の化合物のキマーゼに対する*in vitro*における阻害活性は下記の方法により求めた。

【0035】キマーゼ活性は、文献既知の方法(宮崎ら;血管,20巻,207頁,1997年)を参考にした。すなわち、AngIIと共に生成する遊離His-Leuとo-フタルアルデヒド(以下、「OPT」と略す)を反応させて蛍光誘導体とし、その量を蛍光光度計を用いて定量することにより測定した。

【0036】各化合物の阻害効果は次のようにして測定した。まず各被検化合物3.6 μ molを試験管に秤量しジメチルスルフォキシド(以下、「DMSO」と略す)3mLに溶解した。このDMSO溶液を0.01%トライトンX-100及び0.5MKClを含む20mMトリス-塩酸緩衝液(pH8.0)で1000倍希釈して3.6 $\times 10^{-6}$ M溶液とし、さらに緩衝液で順次希釈して、3.6 $\times 10^{-6}$ Mから3.6 $\times 10^{-9}$ Mまでの被検試料溶液を調製した。各濃度の被検試料溶液又は緩衝液500 μ Lに対し酵素溶液50 μ Lを加え、37 $^{\circ}$ Cで10分間プレインキュベーションした後、0.1mM AngI溶液50 μ Lを加えて反応を開始した。AngIはヒトアンギオテンシンI(SIGMA)を使用し

11

た。反応に用いる酵素溶液はこの条件で約6割の基質を加水分解するように調整し、酵素を含まない緩衝液を添加した反応を盲検とした。37℃で120分間インキュベートした後トリクロロ酢酸900 μ Lを加えて反応を停止した。その後反応液を4℃、3,000rpmで10分間遠心分離して得た上清1mLに2NNaOH2mL及びメタノール1mLを加えた。ここに1mL中にN-アセチル-L-システイン1.2mg及びOPT1mgを含むメタノール溶液100 μ Lを加えて誘導体化反応を開始し、室温にて正確に1時間放置した後、励起波長304nm、蛍光波長502nmの蛍光強度を測定した。測定は各試料及び盲検について2回繰返し、その平均値から盲検の平均値を差引いた蛍光強度をキマーゼ活性とした。

【0037】なお、被検試料溶液に替えて緩衝液を用いて酵素反応を行ったものをコントロールとし、またキマーゼ活性の阻害率はコントロールのキマーゼ活性から被検試料添加時の活性を減じた差をコントロールのキマーゼ活性で除した百分率として求め、各阻害率から50%阻害濃度(IC₅₀値)を算出した。結果を表1に示す。

【0038】〔試験例2〕 カテプシンG阻害活性及びキモトリプシン阻害活性の測定

カテプシンG、キモトリプシンの各活性は、発色性合成基質を用い、遊離p-ニトロアニリドの量として分光光度計により定量することで測定した。ウシ膵臓由来キモトリプシンType I-SはSIGMAより購入した。カテプシンGはElastin Products Company, Inc. のヒト膵性腺由来のものを使用した。合成基質はSuc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA (SIGMA)を使用した。各酵素に対する化合

12

物の阻害効果は下記の方法により求めた。

【0039】各被検化合物5 μ molを試験管に秤量しDMSO2mLに溶解した。このDMSO溶液を0.01%トライトンX-100及び0.5MKClを含む20mMトリス-塩酸緩衝液(pH7.5)で1000倍希釈して3.6 $\times 10^{-6}$ M溶液とし、さらに順次希釈して、3.6 $\times 10^{-6}$ Mから3.6 $\times 10^{-9}$ Mまでの各濃度の被検試料溶液を調製した。各被検試料溶液又は緩衝液200 μ Lに対し酵素溶液(キモトリプシン40 μ g/mL、カテプシンG8units/mL)100 μ Lを加え、37℃、10分間プレインキュベートした後、1mM基質溶液200 μ Lを加え37℃の温度下で酵素反応を開始した。酵素を含まない緩衝液を添加した反応を盲検とし、インキュベーション時間はキモトリプシン、カテプシンGそれぞれ30分間、60分間とした。インキュベーション後50%酢酸300 μ Lを加えて反応を停止し、405nmの吸光度を測定した。測定は各試料及び盲検について2回繰返し、その平均値から盲検の平均値を差引いた吸光度を各酵素の活性とした。

【0040】なお、被検試料溶液に替えて緩衝液を用いて酵素反応を行ったものをコントロールとし、各酵素活性の阻害率はコントロールの酵素活性から被検試料添加時の活性を減じた差をコントロールの酵素活性で除した百分率として求め、各阻害率からIC₅₀値を算出した。

【0041】代表的な化合物について、サルキマーゼ阻害活性並びにカテプシンG阻害活性及びキモトリプシン阻害活性のIC₅₀値を表1に示す。

【0042】

【表1】

30

活性化合物の阻害特性

化合物	I C ₅₀ 値 (nM)		
	キラーゼ	キモトリプシン	カチオンシグ
キモスタチン	287	9.67	5.99
実施例 2	223	>1000	>1000
実施例 4	148	>1000	>1000
実施例 5	64.8	>1000	>1000
実施例 13	81.9	5.06	6.09
実施例 17	181	>1000	>1000
実施例 45	25.5	550	850
実施例 60	56.3	2.87	3.24
実施例 62	81.4	250	300
実施例 67	54.3	2.87	3.24
実施例 71	300	203	300
実施例 72	38.3	18.2	19.2
実施例 73	96.7	>1000	>1000
実施例 81	86.3	>1000	>1000
実施例 92	40.7	>1000	>1000
実施例 93	92.2	>1000	>1000
実施例 104	274	>1000	>1000

【0043】次に本発明について、参考例及び実施例を挙げてより具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【0044】[参考例1] 5-(4-フルオロフェニルメチレン)-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン 2, 4-チアゾリジンジオン 13.0g をエタノール (200mL) に溶解し、室温にてピペリジン 9.0mL、4-フルオロベンズアルデヒド 12.0mL を加え、100℃にて48時間撹拌した。原料消失を確認後、溶媒留去し、エーテルにて再結晶し、標題化合物 8.17g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.00-7.76 (4H, m), 7.63 (1H, *

*s)。

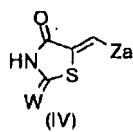
IR_{max} (KBr) : 2950, 1703, 1637, 1628, 1600 cm⁻¹。

【0045】以下、参考例1と同様にして参考例2～4の化合物を合成した。

【0046】尚、下表中、Meは、メチル基、Acはアセチル基、TBSは、tert-ブチルジメチルシリル基、BOCは、tert-ブトキシカルボニル基、Tsは、p-トルエンスルホニル基を示す。

【0047】

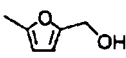
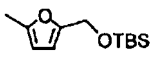
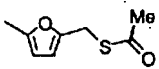
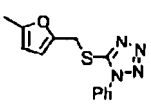
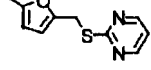
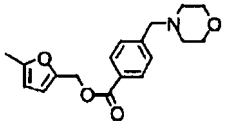
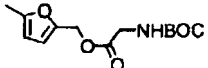
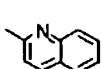


【表2】



参考例	W	Za	参考例	W	Za
2	O		17	O	
3	O		18	O	
4	O		19	O	
5	O		20	O	
6	O		21	O	
7	O		22	O	
8	O		23	O	
9	O		24	O	
10	O		25	O	
11	O		26	O	
12	O		27	O	
13	O		28	O	
14	O		29	O	
15	O		30	O	
16	O		31	O	
			32	S	

【0048】

【表3】

参考例	17	
	W	Za
33	O	
34	O	
35	O	
36	O	
37	O	
38	O	
39	O	
40	O	
41	O	
42	O	

【0049】[実施例1] 5-[2-(5-tert-butylジメチルシリルオキシメチル)フリルメチリデン]-3-(2-ナフチルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン

参考例34の化合物11.0gをTHF(15mL)に溶解し、0℃にて水素化ナトリウム(油状、60%) 1.63gを加えた。同温にて30分間攪拌後、0℃にて2-ナフトイルクロリド7.40gを加え、室温にて2.5時間攪拌した。原料消失を確認後、0℃にて水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:8~1:3)にて精製し、淡黄色粉末として標題化合物7.07gを得た。

融点: 145-146℃

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.15 (6H, s), 0.95 (9H, s), 50

18

4.75 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=3.3Hz), 6.83 (1H, d, J=3.3Hz), 7.58 (1H, t, J=7.0Hz), 7.67 (1H, t, J=7.0Hz), 7.68 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.1Hz), 7.95 (2H, s), 7.97 (1H, d, J=8.1Hz), 8.42 (1H, s).

IR_{max} (KBr): 1760, 1713, 1686, 1620, 1297, 1274, 1123 cm⁻¹.

【0050】[実施例2] 5-[2-(5-ヒドロキシメチル)フリルメチリデン]-3-(2-ナフチルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン
実施例1で得られた化合物6.47gを酢酸:水:THF(3:1:1, 800mL)に溶解し、室温にて4日間攪拌した。原料消失を確認後、0℃にて水を加えて反応を停止し、溶媒留去後、エーテルにて再結晶し、淡黄色粉末として標題化合物3.20gを得た。

融点: 167-169℃

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 4.69 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=3.5Hz), 6.88 (1H, d, J=3.5Hz), 7.52-7.70 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.78-8.08 (4H, m), 8.43 (1H, s).

IR_{max} (KBr): 3529, 1745, 1702, 1677, 1613, 1308, 1280, 1190 cm⁻¹.

【0051】[実施例3] 3-(2-ナフチルカルボニル)-5-[2-[5-[(ピリミジル-2-チオ)メチル]]フリルメチリデン]-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン

参考例37の化合物150mgをTHF(15mL)に溶解し、0℃にて水素化ナトリウム(油状、60%) 23.0mgを加えた。同温にて10分間攪拌後、0℃にて2-ナフトイルクロリド120mgを加え、室温にて21時間攪拌した。原料消失を確認後、0℃にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、有機層をクロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:2)にて精製し、淡黄色粉末として標題化合物167mgを得た。

融点: 119-123℃

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.56 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=3.5Hz), 6.78 (1H, d, J=3.5Hz), 7.06 (1H, t, J=4.8Hz), 7.40-8.10 (7H, m), 8.38 (1H, s), 8.59 (2H, d, J=4.8Hz).

IR_{max} (KBr): 1755, 1739, 1708, 1683, 1614, 1561, 1547, 1381, 1307, 1289, 1204, 1181, 1160 cm⁻¹.

【0052】[実施例4] 3-(2-ナフチルカルボニル)-5-[2-[5-[(ピリミジル-2-チオ)メチル]]フリルメチリデン]-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン塩酸塩

実施例3で得られた化合物100mgをメタノール(15mL)に溶解し、室温にて塩酸エーテル3.0mLを

加え、室温にて22時間撹拌した。原料消失を確認後、ろ取し、減圧下乾燥し無色粉末として標題化合物64.0mgを得た。

融点: 109-112°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.59 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.10 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 7.52-8.05 (7H, m), 8.40 (1H, s), 8.61 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

IR_{max} (KBr) : 1756, 1711, 1685, 1617, 1601, 1567, 1473, 1381, 1363, 1320, 1290, 1275, 1186 cm^{-1} .

【0053】[実施例5] 3-(2-ナフチルカルボニル)-5-[2-[5-[[(1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラゾリル)-5-チオ]メチル]]フリルメチリデン]-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン参考例36の化合物180mgをTHF(15mL)に溶解し、0°Cにて水素化ナトリウム(油状、60%)25.0mgを加えた。同温にて10分間撹拌後、0°Cにて2-ナフトイルクロリド120mgを加え、室温にて

14時間撹拌した。原料消失を確認後、0°Cにて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、有機層をクロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:2)にて精製し、淡黄色粉末として標題化合物201mgを得た。

融点: 148-151°C

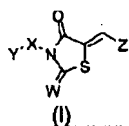
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.75 (2H, s), 6.60-6.85 (2H, m), 7.10-7.70 (4H, m), 7.57 (5H, s), 7.70-8.10 (3H, m), 8.41 (1H, s).

IR_{max} (KBr) : 1755, 1712, 1684, 1606, 1560, 1498, 1389, 1378, 1268, 1246, 1220, 1196 cm^{-1} .

【0054】以下、実施例1と同様にして実施例6~90の化合物を合成した。

【0055】

【表4】



実施例	Y	X	W	Z	実施例	Y	X	W	Z
6		SO ₂	O		23		SO ₂	O	
7		SO ₂	O		24		SO ₂	O	
8		SO ₂	O		25		SO ₂	O	
9		SO ₂	O		26		SO ₂	O	
10		SO ₂	O		27		SO ₂	O	
11		SO ₂	O		28		SO ₂	O	
12		SO ₂	O		29		SO ₂	O	
13		SO ₂	O		30		SO ₂	O	
14		SO ₂	O		31		SO ₂	O	
15		SO ₂	O		32		SO ₂	O	
16		SO ₂	O		33		SO ₂	O	
17		CO	O		34		SO ₂	O	
18		SO ₂	O		35		SO ₂	O	
19		SO ₂	O		36		SO ₂	O	
20		SO ₂	O		37		SO ₂	O	
21		CO	O		38		SO ₂	O	
22		SO ₂	O						

23					24				
実施例	Y	X	W	Z	実施例	Y	X	W	Z
39		CO	O		58		SO ₂	O	
40		SO ₂	O		59		SO ₂	O	
41		SO ₂	O		60		SO ₂	O	
42		SO ₂	O		61		SO ₂	O	
43		SO ₂	O		62		CO	O	
44		SO ₂	O		63		SO ₂	O	
45		CO	O		64		CO	O	
46		SO ₂	O		65		SO ₂	O	
47		CO	O		66		CO	O	
48		SO ₂	O		67		SO ₂	O	
49		SO ₂	O		68		SO ₂	O	
50		SO ₂	O		69		SO ₂	O	
51		SO ₂	O		70		CO	O	
52		SO ₂	O		71		CO	O	
53		CO	O		72		OC(=O)	O	
54		SO ₂	O		73		CO	O	
55		CO	O		74		SO ₂	O	
56		SO ₂	O		75		CO	O	
57		CO	O						

【0057】

* 40 * 【表6】

実施例	Y	X	W	Z
76		OC(=O)	O	
77		CO	S	
78		OC(=S)	O	
79		CO	O	
80		CO	O	
81		CO	O	
82		CO	O	
83		CO	O	
84		CO	O	
85		CO	O	
86		SO2	O	
87		CO	O	
88		SO2	O	
89		SO2	O	
90		SO2	O	

【0058】[実施例91] 5-[2-(5-ブロモメチル)フリルメチリデン]-3-(2-ナフチルカルボニル)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例73で得られた化合物500mgを四塩化炭素(25mL)に溶解し、0℃にてN-ブロモスクシイミド320mgを加え、加熱還流下にて2,2'-アゾビスイソプロピロニトリル10mgを加え、同温にて24時間加熱還流した。原料消失を確認後、0℃にて水を加えて反応を停止した後、有機層をクロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒除去後、シリカゲルクロマトグラ* 50

40*フィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)にて精製し、茶褐色粉末として標題化合物443mgを得た。

融点:143-147℃

¹H-NMR(CDCl₃): δ 4.55(2H, s), 6.55(1H, d, J=3.5Hz), 6.80(1H, d, J=3.5Hz), 7.40-8.05(7H, m), 8.41(1H, s).

IR_{max}(KBr): 1759, 1718, 1687, 1613, 1567, 1508, 1305, 1242, 1188 cm⁻¹.

【0059】[実施例92] [[5-[5-[3-(2-ナフチルカルボニル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イルメチリデン]-2-フリル]メ

27

チルチオ]-1, 2, 3, 4-テトラゾリル] 酢酸
 実施例91で得られた化合物228mgをDMF(5mL)に溶解し、0℃にてジイソプロピルエチルアミン0.17mL、5-メルカプト-1-テトラゾール酢酸ナトリウム113mgを加え、同温にて30分間撹拌した。原料消失を確認後、0℃にて水を加えて反応を停止した後、水層をエーテルで洗浄した。さらに、水層に2N塩酸を加えpH〜3に調整し、水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:5)にて精製し、茶色粉末として標題化合物139mgを得た。

融点: 143-147℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.69 (2H, s), 4.91 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=3.5Hz), 7.13 (1H, d, J=3.5Hz), 7.67-7.81 (3H, m), 7.95-8.29 (4H, m), 8.87 (1H, s) .

IR_{max} (KBr) : 3409, 1753, 1708, 1684, 1612, 1561, 1508, 1388, 1277, 1188, 1125, 1024 cm⁻¹ .

【0060】[実施例93] [[5-[5-[3-(2-ナフチルカルボニル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イルメチリデン]-2-フリル]メチルチオ]-1, 2, 3, 4-テトラゾリル] 酢酸ナトリウム

実施例92で得られた化合物215mgをTHF(10mL)に溶解し、室温で水素化ナトリウム(油状、60%)16.0mgを加え、同温にて10分間撹拌した。溶媒留去後、得られた粗生成物をエーテル、THF/エーテル(1/1)、クロロホルムで洗浄し、茶色粉末として標題化合物149mgを得た。

融点: 164-167℃

28

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.64 (4H, brs), 6.61 (1H, brs), 7.12 (1H, brs), 7.64-8.29 (7H, m), 8.88 (1H, s) .

IR_{max} (KBr) : 3421, 1753, 1721, 1684, 1613, 1561, 1509, 1388, 1305, 1118, 1125, 1024 cm⁻¹ .

【0061】[実施例94] 5-[2-[5-[[(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラゾリル)-5-チオ]メチル]]フリルメチリデン]-3-(2-ナフチルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例91で得られた化合物223mgをDMF(4mL)に溶解し、0℃にてジイソプロピルエチルアミン0.17mL、5-メルカプト-1-メチルテトラゾール70.3mgを加え、同温にて30分間撹拌した。原料消失を確認後、0℃にて水を加えて反応を停止した後、有機層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1)にて精製し、淡褐色粉末として標題化合物118mgを得た。

融点: 176-179℃

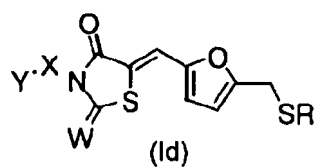
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3.92 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=3.3Hz), 6.77 (1H, d, J=3.3Hz), 7.56-7.69 (3H, m), 7.89-7.98 (4H, m), 8.41 (1H, s) .

IR_{max} (KBr) : 1761, 1708, 1686, 1618, 1571, 1542, 1509, 1474, 1388, 1308, 1286, 1248, 1225, 1165, 1075, 1026 cm⁻¹ .

【0062】以下、実施例93又は実施例94と同様にして実施例95〜104の化合物を合成した。

【0063】

【表7】



実施例	Y	X	W	R
95		CO	O	·HBr
96		CO	O	·CF ₃ CO ₂ H
97		CO	O	·HO ₂ C
98		CO	O	
99		CO	O	·2HCl
100		CO	O	·2HCl
101		SO ₂	O	
102		SO ₂	O	
103		SO ₂	O	
104		CO	S	

【0064】以下に、各参考例及び実施例の機器データを示す。

* 【0065】
【表8】

31

32

参 考 例		¹ H-NMR (δ)	IR (ν _{max} , cm ⁻¹ , KBr)
2	CDCl ₃ CD ₃ OD	6.98-7.60(4H, m), 7.75(1H, s)	3021, 1747, 1694, 1613, 1603
3	CDCl ₃	6.90-7.72(4H, m), 7.80(1H, s)	2905, 1735, 1702, 1631, 1613
4	CDCl ₃	7.08-7.36(2H, m), 7.47(1H, s), 7.58(1H, s)	3116, 2948, 1692, 1596, 1571
5	CDCl ₃ CD ₃ OD	7.28-7.50(4H, m), 7.57(1H, s)	3040, 1720, 1702, 1637, 1596
6	CDCl ₃	7.20-7.64(2H, m), 7.45(1H, s), 7.58(1H, s)	3040, 2945, 1702, 1634, 1595
7	CDCl ₃ CD ₃ OD	7.49(5H, s), 7.81(1H, s)	3032, 1738, 1688, 1608, 1599
8	CDCl ₃	6.97(2H, m), 7.38-8.30(5H, m), 8.36(1H, s)	2951, 1664, 1608, 1560
9	CDCl ₃ CD ₃ OD	2.38(3H, s), 7.20(2H, d, J=8.1Hz), 7.43(2H, d, J=8.1Hz), 7.62(1H, s)	3027, 1737, 1686, 1629, 1601
10	CDCl ₃ CD ₃ OD	3.87(3H, s), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.47(2H, d, J=8.8Hz), 7.77(1H, s)	3034, 1755, 1729, 1697, 1597
11	CDCl ₃ CD ₃ OD	2.52(3H, s), 7.27(2H, d, J=8.8Hz), 7.38(2H, d, J=8.8Hz), 7.68(1H, s)	3043, 1690, 1618, 1570
12	CDCl ₃ CD ₃ OD	6.92(2H, d, J=6.6Hz), 7.39(2H, d, J=6.6Hz), 7.75(1H, s)	3404, 3116, 1721, 1676, 1572
13	CDCl ₃	0.24(6H, s), 0.99(9H, s), 6.92(2H, d, J=8.7Hz), 7.40(2H, d, J=8.7Hz), 7.76(1H, s), 7.99(1H, s)	3117, 1740, 1697, 1590, 1281
14	CDCl ₃ CD ₃ OD	6.89(1H, d, J=8.4Hz), 6.95(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.03(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, s)	3491, 3258, 3048, 1734, 1670, 1586
15	CDCl ₃ CD ₃ OD	3.08(6H, s), 6.76(2H, d, J=9.0Hz), 7.40(2H, d, J=9.0Hz), 7.73(1H, s)	3107, 1719, 1685, 1560
16	CD ₃ OD	7.63(2H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, s), 7.79(2H, d, J=8.4Hz)	3126, 2228, 1745, 1693, 1600
17	DMSO- d ₆	4.30(4H, s), 7.01-7.15(3H, m), 7.68(1H, s)	3109, 1736, 1685, 1571, 1286

【0066】

* * 【表9】

33

34

参考例		¹ H-NMR (δ)	IR (ν _{max} , cm ⁻¹ , KBr)
18	CDCl ₃ CD ₃ OD	6.07(2H, s), 6.80-7.15(3H, m), 7.48, 7.71(1H, 2s)	3134, 3004, 1736, 1696, 1587, 1263
19	DMSO-d ₆	1.75-7.98(2H, m), 2.32(2H, t, J=6.2Hz), 4.07(2H, t, J=4.8Hz), 7.31(1H, s), 7.38(1H, s)	3041, 1718, 1678, 1577, 1255
20	CDCl ₃ CD ₃ OD	7.30-7.78(3H, m), 7.72(1H, s), 8.74(1H, d, J=5.4Hz)	3044, 1741, 1678, 1617, 1580
21	DMSO-d ₆	7.55(1H, dd, J=8.1, 4.7Hz), 7.83(1H, s), 7.99(1H, m), 8.62(1H, dd, J=4.7, 1.8Hz), 8.83(1H, d, J=1.8Hz)	1706, 1560, 1459
22	DMSO-d ₆	7.53(2H, d, J=6.2Hz), 7.76(1H, s), 8.71(2H, d, J=6.2Hz)	3037, 1693, 1602, 1418
23	CD ₃ OD	7.25(2H, s), 7.42(1H, s)	3094, 1698, 1637, 1560, 1331
24	DMSO-d ₆	7.96(1H, s), 7.99(1H, d, J=4.3Hz), 8.12(1H, d, J=4.3Hz)	3124, 3017, 1705, 1604
25	CD ₃ OD	6.39(1H, dd, J=4.5, 3.6Hz), 6.60(1H, dd, J=4.5, 2.4), 7.08(1H, dd, J=3.6, 2.4Hz), 7.67(1H, s)	3364, 3041, 1707, 1676, 1579, 1337
26	DMSO-d ₆	3.76(3H, s), 6.29(1H, dd, J=4.2, 2.4Hz), 6.48(1H, dd, J=4.2, 1.5Hz), 7.18(1H, dd, J=2.4, 1.5Hz), 7.64(1H, s)	3135, 1720, 1676, 1597, 1288
27	CDCl ₃ CD ₃ OD	7.13(1H, dd, J=5.0, 4.4Hz), 7.33(1H, d, J=4.4Hz), 7.55(1H, d, J=5.0Hz), 7.80(1H, s)	3077, 1703, 1612, 1561, 1307
28	CDCl ₃	7.31-7.43(1H, m), 7.48-7.54(1H, m), 7.63(1H, s), 7.93(1H, s)	3092, 1697, 1628, 1573, 1304
29	DMSO-d ₆	6.72(1H, dd, J=3.6, 1.8Hz), 7.06(1H, d, J=3.6Hz), 7.60(1H, s), 8.02(1H, d, J=1.8Hz)	3127, 3033, 1685, 1511, 1544
30	CDCl ₃ CD ₃ OD	6.61(1H, d, J=1.8Hz), 7.64(1H, dd, J=1.8, 0.7Hz), 7.68(1H, s), 7.79(1H, d, J=0.7Hz)	3144, 3044, 1742, 1670, 1617, 1335

【0067】

* * 【表10】

35

36

参 考 例		¹ H-NMR (δ)	IR (ν _{max} cm ⁻¹ , KBr)
31	CDCl ₃	2.42(3H, s), 6.19(1H, d, J=3.3Hz), 6.73(1H, d, J=3.3Hz), 7.53(1H, s)	3135, 3039, 1740, 1677, 1618, 1560
32	CDCl ₃	2.38(3H, s), 6.20(1H, s), 6.75(1H, s), 7.20(1H, s)	3134, 3036, 1718, 1701, 1655
33	CDCl ₃ CD ₃ OD	4.63(2H, s), 6.49(1H, d, J=3.3Hz), 6.77(1H, d, J=3.3Hz), 7.63(1H, s)	3399, 3115, 2787, 1743, 1703, 1618, 1574, 1334
34	CDCl ₃	0.13(6H, s), 0.93(9H, s), 4.71(2H, s), 6.44(1H, d, J=3.5Hz), 6.76(1H, d, J=3.5Hz), 7.66(1H, s)	3142, 1733, 1695, 1613, 1566, 1329
35	CDCl ₃	4.0(3H, s), 4.19(2H, s), 6.41(1H, d, J=3.6Hz), 6.71(1H, d, J=3.6Hz), 7.52(1H, s), 8.43(1H, s)	3134, 1735, 1685, 1608, 1561, 1509, 1335, 1131
36	CDCl ₃ CD ₃ OD	4.72(2H, s), 6.60(1H, d, J=3.5Hz), 6.70(1H, d, J=3.5Hz), 7.67(1H, s), 7.67(5H, s)	3246, 1742, 1685, 1655, 1609, 1561, 1318, 1277
37	CDCl ₃ CD ₃ OD	4.52(2H, s), 6.46(1H, d, J=3.5Hz), 6.70(1H, d, J=3.5Hz), 7.08(1H, t, J=4.8Hz), 7.47(1H, s), 8.58(2H, d, J=4.8Hz)	3134, 3032, 1727, 1686, 1610, 1561, 1550
38	CDCl ₃	2.44(4H, t, J=4.6Hz), 3.56(2H, s), 3.71(4H, t, J=4.6Hz), 5.37(2H, s), 6.64(1H, d, J=3.5Hz), 6.77(1H, d, J=3.5Hz), 7.43(2H, d, J=8.3Hz), 7.56(1H, s), 8.02(2H, d, J=8.3Hz)	3134, 1742, 1685, 1620, 1572, 1285
39	CDCl ₃	1.45(9H, s), 3.97(2H, brs), 5.01(1H, s), 5.20(2H, s), 6.59(1H, d, J=3.5Hz), 6.75(1H, d, J=3.5Hz), 7.55(1H, s), 8.44(1H, s)	3381, 3164, 1745, 1698, 1618, 1578, 1197, 1159
40	DMSO- d ₆	7.42-7.92(6H, m), 8.11-8.28(2H, m)	3150, 3032, 1736, 1696, 1621, 1501, 1349, 1313
41	DMSO- d ₆	7.18-7.28(2H, m), 7.40-7.55(1H, m), 7.73(1H, d, J=2.9Hz), 7.81-7.91(1H, m), 8.06(1H, s)	3221, 1720, 1690, 1577, 1355, 1293
42	CDCl ₃	1.12-1.44(6H, m), 1.50-1.88(6H, m), 6.58(1H, d, J=9.2Hz)	2930, 2549, 1665, 1632, 1662, 1303, 1213

【0068】

* * 【表11】

実施例	融点(°C)	¹ H-NMR (δ)	IR (ν _{max} cm ⁻¹ , KBr)
6	193-195	CDCl ₃ 2.31(3H, s), 2.88(6H, s), 7.08-7.84(8H, m), 8.30-8.80(3H, m)	1752, 1716, 1685, 1655, 1590, 1384, 1247, 1204, 1173
7	213-216	CDCl ₃ 2.32(3H, s), 3.90(3H, s), 7.04(2H, d, J=9.0Hz), 7.16(2H, d, J=8.8Hz), 7.44(2H, d, J=8.8Hz), 7.83(1H, s), 8.14(2H, d, J=9.0Hz)	1772, 1718, 1685, 1676, 1595, 1389, 1246, 1205, 1191
8	168-172	CDCl ₃ 2.32(3H, s), 3.93(3H, s), 7.21(2H, d, J=9.0Hz), 7.48(2H, d, J=9.0Hz), 7.60-7.84(3H, m), 7.82(1H, s), 8.30-8.50(1H, m)	1753, 1730, 1711, 1655, 1648, 1596, 1376, 1252, 1183
9	237-240	CDCl ₃ 2.32(3H, s), 7.18(2H, d, J=8.8Hz), 7.48(2H, d, J=8.8Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.85(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.8Hz)	1769, 1718, 1686, 1655, 1594, 1394, 1244, 1200, 1185
10	225-227	CDCl ₃ 2.31(3H, s), 7.18(2H, d, J=9.0Hz), 7.44(2H, d, J=9.0Hz), 7.20-8.20(6H, m), 7.84(1H, s), 8.80(1H, m)	1763, 1719, 1685, 1656, 1598, 1395, 1243, 1201, 1180
11	242-247	CDCl ₃ / CD ₃ OD 3.29(3H, s), 7.06-7.60(4H, m), 7.12(2H, d, J=7.4 Hz), 7.85(1H, s), 8.07(2H, d, J=7.4Hz)	1764, 1722, 1655, 1598, 1508, 1394, 1237, 1202, 1180
12	243-245	DMSO-d ₆ 2.52(3H, s), 7.20-8.28(9H, m)	1772, 1719, 1685, 1664, 1590, 1509, 1391, 1286, 1204, 1193
13	228-231	CDCl ₃ 6.90-8.20(11H, m), 8.70-8.82(1H, m)	1772, 1719, 1655, 1657, 1509, 1389, 1249, 1235, 1204, 1178
14	244-247	CDCl ₃ 7.02-7.60(6H, m), 7.84(1H, s), 8.10-8.32(2H, m)	1773, 1722, 1686, 1657, 1509, 1394, 1239, 1203, 1188
15	233-237	CDCl ₃ 3.98(3H, s), 7.02-7.60(4H, m), 7.85(1H, s), 8.20-8.36(4H, m)	1773, 1720, 1637, 1597, 1509, 1404, 1284, 1237, 1204, 1190
16	212-215	CDCl ₃ 6.98-8.30(10H, m), 8.50-8.88(2H, m)	1753, 1716, 1655, 1596, 1508, 1388, 1237, 1202, 1180

【0069】

* * 【表12】

実施例	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ)		IR (ν _{max} cm ⁻¹ , KBr)
17	179-182	CDCl ₃	7.05-8.04(11H, m), 8.85-8.45(1H, m)	1763, 1713, 1683, 1597, 1508, 1311, 1237, 1162
18	252-256	CDCl ₃ / CD ₃ OD	7.00-7.60(5H, m), 7.80-8.12(3H, m)	1764, 1720, 1686, 1597, 1509, 1396, 1235, 1204, 1186
19	235-238	CDCl ₃	7.00-8.10(7H, m), 8.30-8.60(2H, m)	2236, 1773, 1718, 1686, 1596, 1508, 1397, 1235, 1202, 1175
20	247-250	CDCl ₃ / CD ₃ OD	6.90-7.60(5H, m), 7.80-8.00(2H, m), 8.10-8.40(2H, m)	2234, 1773, 1726, 1685, 1598, 1509, 1395, 1239, 1206, 1189
21	181-184	CDCl ₃	7.05-8.50(9H, m)	2233, 1806, 1771, 1720, 1684, 1596, 1509, 1310, 1293, 1240, 1166
22	227-229	CDCl ₃	7.04-7.60(5H, m), 7.88(1H, s), 8.28(2H, d, J=9.2Hz)	1773, 1723, 1685, 1597, 1509, 1394, 1248, 1205, 1190
23	196-198	CDCl ₃	6.98-7.60(5H, m), 7.86(1H, s), 7.90-8.20(2H, m)	1772, 1717, 1655, 1596, 1509, 1397, 1236, 1201, 1177
24	243-244	CDCl ₃	2.84(3H, s), 7.04-7.27(2H, m), 7.31-7.55(3H, m), 7.75(1H, s), 7.80-7.95(2H, m)	1773, 1722, 1596, 1508, 1398, 1347, 1279, 1236, 1180
25	210-213	CDCl ₃	6.96-8.16(11H, m), 8.70-8.88(1H, m)	1764, 1723, 1686, 1610, 1508, 1391, 1251, 1221, 1182
26	195-199	CDCl ₃	6.96-8.20(11H, m), 8.75-8.85(1H, m)	1764, 1726, 1686, 1612, 1508, 1396, 1251, 1221, 1181
27	215-218	CDCl ₃	7.10-8.12(10H, m), 8.70-8.85(1H, m)	1773, 1720, 1685, 1590, 1517, 1397, 1227, 1180
28	243-246	CDCl ₃	7.20-8.20(11H, m), 8.70-8.80(1H, m)	1768, 1719, 1686, 1586, 1508, 1389, 1241, 1202, 1178
29	245-248	CDCl ₃ / CD ₃ OD	7.25-8.20(10H, m), 8.70-8.80(1H, m)	1764, 1719, 1685, 1578, 1396, 1241, 1200, 1181

【0070】

* * 【表13】

41

42

実施例	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ)	IR (ν _{max} cm ⁻¹ , KBr)
30	202-205	CDCl ₃ 7.42(5H, s), 7.08-8.30(5H, m), 7.83(1H, s), 8.50-8.90(2H, m)	1750, 1710, 1655, 1597, 1508, 1384, 1241, 1203, 1179
31	200-203	CDCl ₃ 3.97(3H, s), 7.46(5H, s), 7.89(1H, s), 8.18-8.40(4H, m)	1768, 1722, 1655, 1604, 1404, 1282, 1240, 1203, 1188
32	198-201	CDCl ₃ 2.48(3H, s), 7.30-7.66(5H, m), 7.76-8.20(6H, m), 8.61(1H, s)	1763, 1720, 1686, 1596, 1394, 1245, 1228, 1192
33	226-228	CDCl ₃ 2.39(3H, s), 7.10-7.40(5H, m), 7.50-8.16(6H, m), 8.78(1H, s)	1772, 1720, 1655, 1595, 1395, 1244, 1203, 1180
34	200-203	CDCl ₃ 3.87(3H, s), 3.98(3H, s), 6.98(2H, d, J=9.0Hz), 7.40(2H, d, J=9.0Hz), 7.85(1H, s), 8.18-8.36(4H, m)	1752, 1724, 1686, 1592, 1512, 1404, 1247, 1208, 1178
35	220-223	CDCl ₃ 3.85(3H, s), 6.82-8.20(11H, m), 8.70-8.80(1H, m)	1763, 1721, 1686, 1592, 1511, 1395, 1247, 1206, 1180
36	210-213	CDCl ₃ 2.50(3H, s), 7.10-7.40(4H, m), 7.50-8.20(7H, m), 8.70-8.82(1H, m)	1763, 1720, 1655, 1583, 1395, 1247, 1208, 1180
37	196-198	CDCl ₃ 2.51(3H, s), 3.97(3H, s), 7.16-7.46(4H, m), 7.82(1H, s), 8.12-8.36(4H, m)	1756, 1719, 1655, 1581, 1402, 1271, 1243, 1185
38	238-240	CDCl ₃ / CD ₃ OD 6.89(2H, d, J=8.4Hz), 7.32(2H, d, J=8.4Hz), 7.64-7.76(2H, m), 7.82(1H, s), 7.95(1H, d, J=7.9Hz), 8.04-8.13(3H, m), 8.80(1H, s)	3497, 1751, 1710, 1655, 1589, 1509, 1390, 1249, 1201, 1180
39	264-266	CD ₃ OD 7.16(1H, t, J=4.4Hz), 7.43(1H, dd, J=4.4, 2.0Hz), 7.50(1H, d, J=2.0Hz), 7.63-7.75(3H, m), 7.88-7.95(1H, m), 8.06(1H, d, J=7.6Hz), 8.11(2H, brs), 8.21(1H, d, J=7.6Hz)	3211, 1736, 1719, 1692, 1599, 1499, 1346, 1281, 1190
40	232-234	CDCl ₃ 3.13(6H, s), 7.48(4H, brs), 7.64-7.77(2H, m), 7.81(1H, s), 7.95(1H, d, J=8.1Hz), 8.01-8.16(3H, m), 8.81(1H, s)	1719, 1701, 1655, 1570, 1524, 1396, 1237, 1219, 1180
41	255-257	CDCl ₃ / CD ₃ OD 7.55(2H, d, J=8.3Hz), 7.76(2H, d, J=8.3Hz), 7.78(2H, m), 7.86(1H, s), 7.98(1H, d, J=8.3Hz), 8.04-8.12(3H, m), 8.81(1H, s)	2232, 1769, 1718, 1685, 1609, 1507, 1392, 1245, 1203, 1183

【0071】

* 30 * 【表14】

実施例	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ)		IR (ν _{max} , cm ⁻¹ , KBr)
42	213-214	CDCl ₃	4.28(4H, s), 6.85-7.00(3H, m), 7.58-7.76(3H, m), 7.84-8.09(4H, m), 8.79(1H, s)	1751, 1717, 1594, 1507, 1394, 1291, 1232, 1181
43	245	CDCl ₃	6.04(2H, s), 6.78-7.02(3H, m), 7.58-7.78(3H, m), 7.85-8.16(4H, m), 8.10(1H, s)	1764, 1718, 1588, 1502, 1391, 1271, 1232, 1179
44	208-209	CDCl ₃	1.81-2.08(2H, m), 2.36(2H, t, J=5.5Hz), 4.09(2H, t, J=5.5Hz), 7.06(1H, s), 7.33(1H, s), 7.69-7.74(2H, m), 7.86-8.16(4H, m), 8.77(1H, s)	1755, 1710, 1579, 1501, 1308, 1231, 1179
45	195-196	CDCl ₃	2.03(2H, quint, J=5.3Hz), 2.50(2H, t, J=6.2Hz), 4.16(2H, t, J=5.3Hz), 7.14(1H, s), 7.46(1H, s), 7.57(1H, dd, J=6.9, 1.3Hz), 7.66(1H, dd, J=6.9, 1.3Hz), 7.90(1H, d, J=8.2Hz), 7.93(2H, d, J=1.3Hz), 7.97(1H, d, J=8.2Hz), 8.41(1H, s)	1747, 1711, 1678, 1584, 1313, 1254, 1181
46	205-207	CDCl ₃	7.34-7.52(1H, m), 7.69-8.38(9H, m), 8.70-8.82(2H, m)	1755, 1713, 1610, 1581, 1390, 1240, 1210, 1178
47	197-198	CDCl ₃	7.34(1H, ddd, J=7.5, 4.8, 1.1Hz), 7.57(1H, d, J=7.8Hz), 7.59(1H, dd, J=8.1, 1.1Hz), 7.67(1H, ddd, J=8.1, 7.5, 1.3Hz), 7.82(1H, ddd, J=7.8, 7.8, 1.8Hz), 7.89(1H, s), 7.89-7.98(4H, m), 8.43(1H, s), 8.81(1H, d, J=4.8Hz)	1756, 1717, 1677, 1617, 1584, 1297, 1279, 1226, 1192
48	169-170	CDCl ₃	7.40(1H, dd, J=9.0, 4.4Hz), 7.65-8.14(8H, m), 8.69-8.82(3H, m)	1762, 1719, 1616, 1596, 1242, 1218, 1182
49	155-156	CDCl ₃ / CD ₃ OD	2.37(3H, s), 7.20(2H, d, J=7.2Hz), 7.64-7.93(8H, m), 8.02-8.14(3H, m), 8.74-8.94(3H, m)	1762, 1719, 1637, 1559, 1406, 1221, 1167, 1122
50	159-162	CDCl ₃	7.26(2H, d, J=5.9Hz), 7.64-7.80(2H, m), 7.76(1H, s), 7.89-8.18(4H, m), 8.72(2H, d, J=5.9Hz), 8.80(1H, brs)	1766, 1719, 1593, 1592, 1228, 1180
51	180-184	CDCl ₃	7.62-8.21(9H, m), 8.76-8.90(3H, m)	1762, 1719, 1631, 1593, 1499, 1391, 1235, 1179
52	133-134	CDCl ₃	7.61-8.07(9H, m), 8.34(1H, s)	2949, 1762, 1724, 1590, 1508, 1461, 1337, 1227, 1163

【0072】

* 30 * 【表15】

実施例	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ)		IR (ν _{max} , cm ⁻¹ , KBr)
53	186-188	CD ₃ OD	7.28(2H, s), 7.50-7.66(2H, m), 7.62(1H, s), 7.88(1H, d, J=8.9Hz), 7.90(1H, d, J=8.6Hz), 7.96(1H, d, J=8.9Hz), 7.99(1H, d, J=8.6Hz), 8.60(1H, s)	3363, 1754, 1716, 1671, 1612, 1441, 1280, 1224, 1195
54	199	CDCl ₃	7.50-8.16(9H, m), 8.81(1H, s)	1758, 1718, 1603, 1392, 1237, 1181
55	174-175	CDCl ₃	7.66-7.70(2H, m), 7.63(1H, d, J=3.1Hz), 7.90-7.99(5H, m), 8.16(1H, d, J=3.1Hz), 8.42(1H, s)	1759, 1720, 1687, 1599, 1288, 1191, 1153
56	250-253	CDCl ₃ / CD ₃ OD	6.41-6.51(1H, m), 6.56-6.66(1H, m), 7.11-7.25(1H, m), 7.41-7.60(1H, m), 7.44(1H, s), 7.68-7.90(3H, m), 7.98-8.23(3H, m)	3364, 1752, 1702, 1598, 1424, 1386, 1249, 1217, 1177
57	195-198	CDCl ₃	6.49(1H, s), 6.72(1H, s), 7.09(1H, s), 7.59(1H, t, J=7.0Hz), 7.67(1H, t, J=7.0Hz), 7.87(1H, s), 7.87-7.99(2H, m), 7.96(2H, d, J=1.3Hz), 8.44(1H, s), 8.72(1H, brs)	3375, 1762, 1702, 1671, 1597, 1431, 1278, 1193, 1137
58	215-218	CDCl ₃	3.71(3H, s), 6.28-6.35(1H, m), 6.48-6.55(1H, m), 6.85-6.90(1H, m), 7.69-7.77(3H, m), 7.87-8.18(4H, m), 8.78(1H, s)	1744, 1702, 1688, 1484, 1389, 1327, 1224, 1178
59	240-241	CDCl ₃	7.08-7.32(2H, m), 7.84-7.44(1H, m), 7.58-7.80(3H, m), 7.86-8.13(4H, m), 8.75-8.84(1H, m)	1766, 1713, 1589, 1393, 1239, 1209, 1180
60	241-244	CDCl ₃	7.36(1H, dd, J=5.3, 1.8Hz), 7.68-7.82(4H, m), 7.94(1H, s), 8.07(2H, d, J=2.0Hz), 8.13-8.35(2H, m), 8.82(1H, d, J=1.8Hz)	1761, 1716, 1600, 1506, 1392, 1227, 1179
61	250-257	DMSO- d ₆	2.65(3H, s), 7.49-7.73(3H, m), 8.04(3H, s), 8.14(1H, s)	1752, 1707, 1596, 1509, 1389, 1339, 1279, 1225, 1177
62	175-178	CDCl ₃	7.20-8.00(10H, m), 8.42(1H, brs)	1757, 1718, 1686, 1598, 1608, 1372, 1285, 1222, 1190
63	266-268	CDCl ₃ / CD ₃ OD	7.00-9.05(10H, m)	1761, 1712, 1655, 1603, 1560, 1491, 1381, 1233, 1183

【0073】

* * 【表16】

実施例	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ)		IR (ν _{max} cm ⁻¹ , KBr)
64	173-175	CDCl ₃	6.60-6.75(1H, m), 7.25-7.40(1H, m), 7.40-7.55(2H, m), 7.65-7.80(2H, m), 7.96(1H, s)	1747, 1702, 1638, 1603, 1561, 1453, 1376, 1310, 1237, 1186
65	214-217	CDCl ₃	6.56(1H, dd, J=3.7, 2.0Hz), 6.81(1H, d, J=3.7Hz), 7.60(1H, s), 7.62-7.75(3H, m), 7.89-8.10(4H, m), 8.79(1H, brs)	1763, 1715, 1612, 1543, 1391, 1234, 1213, 1179
66	167-169	CDCl ₃	6.56-6.64(1H, m), 6.86(1H, d, J=3.3Hz), 7.50-8.05(8H, m), 8.41(1H, s)	1754, 1720, 1685, 1614, 1544, 1467, 1388, 1301, 1269, 1219, 1189
67	214-217	DMSO-d ₆	6.75(1H, m), 7.69-7.95(6H, m), 8.03-8.35(4H, m), 8.81(1H, m)	1764, 1720, 1617, 1504, 1394, 1246, 1219, 1180
68	250	DMSO-d ₆	2.76(3H, s), 7.52-7.73(1H, m), 7.71(1H, s), 7.78-7.93(2H, m), 8.07-8.33(3H, m)	1752, 1709, 1614, 1508, 1392, 1334, 1217, 1180
69	216-218	CDCl ₃ / CD ₃ OD	6.56(1H, brs), 7.45-9.10(9H, m)	1760, 1707, 1685, 1617, 1560, 1492, 1382, 1248, 1223, 1181
70	176-179	CDCl ₃	4.65(3H, s), 4.67(3H, s), 7.20-8.35(6H, m), 8.51(1H, brs)	1768, 1717, 1679, 1615, 1599, 1517, 1418, 1269, 1157
71	207-210	CDCl ₃	7.40-8.30(10H, m), 8.51(1H, s)	1786, 1721, 1655, 1629, 1596, 1507, 1466, 1388, 1278, 1263, 1175
72	175-177	CDCl ₃	6.64(1H, s), 7.36-7.59(4H, m), 7.71-7.97(6H, m)	1793, 1752, 1702, 1621, 1508, 1332, 1225, 1167
73	214-216	CDCl ₃ / CD ₃ OD	2.46(3H, s), 6.25(1H, d, J=3.5Hz), 6.80(1H, d, J=3.5Hz), 7.40-8.05(6H, m), 7.83(1H, s), 8.40(1H, s)	1750, 1705, 1678, 1614, 1566, 1313, 1279, 1189
74	242-244	CDCl ₃	2.38(3H, s), 6.18(1H, d, J=3.5Hz), 6.73(1H, d, J=3.5Hz), 7.52(1H, s), 7.60-7.73(2H, m), 7.89-8.10(4H, m), 8.78(1H, s)	1761, 1714, 1613, 1582, 1509, 1392, 1231, 1179
75	180-183	CDCl ₃	2.46(3H, s), 6.25(1H, d, J=3.5Hz), 6.80(1H, d, J=3.5Hz), 7.40-7.55(2H, m), 7.60-7.80(6H, m), 7.95-8.05(2H, m)	1750, 1707, 1683, 1603, 1512, 1312, 1291, 1246, 1191
76	168-170	CDCl ₃	2.46(3H, s), 6.27(1H, d, J=3.5Hz), 6.83(1H, d, J=3.5Hz), 7.30-7.40(3H, m), 7.40-7.50(2H, m), 7.68(1H, s)	1792, 1750, 1699, 1614, 1559, 1510, 1493, 1293, 1228, 1186

実施例	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ)		IR (ν _{max} cm ⁻¹ , KBr)
77	213-216	CDCl ₃	2.47(3H, s), 6.28(1H, d, J=3.5Hz), 6.86(1H, d, J=3.5Hz), 7.45(1H, s), 7.55-7.70(2H, m), 7.85-8.03(4H, m), 8.41(1H, s)	1735, 1700, 1627, 1605, 1560, 1313, 1278, 1241, 1196, 1183
78	187-190	CDCl ₃	2.45(3H, s), 6.24(1H, d, J=3.5Hz), 6.81(1H, d, J=3.5Hz), 7.44(2H, s), 7.67(1H, s)	1747, 1707, 1655, 1614, 1561, 1444, 1309, 1267, 1227, 1132
79	淡黄色ア モルファ ス	CDCl ₃	2.33(3H, s), 4.00(3H, s), 6.12(1H, d, J=3.5Hz), 7.08(1H, d, J=3.5Hz), 7.21(1H, s), 7.39(1H, dd, J=8.2, 7.0Hz), 7.53(1H, dd, J=8.2, 7.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.2Hz), 7.86(1H, d, J=8.2Hz), 7.96(1H, s), 8.36(1H, s)	1700, 1654, 1625, 1609, 1508, 1365, 1254, 1154, 1111
80	155-158	CDCl ₃	0.27(6H, s), 0.95(9H, s), 2.43(3H, s), 4.00(3H, s), 6.22(1H, d, J=3.5Hz), 6.75(1H, d, J=3.5Hz), 7.17(1H, s), 7.38(1H, dd, J=8.1, 7.0Hz), 7.52(1H, dd, J=8.1, 7.0Hz), 7.58(1H, s), 7.68(1H, d, J=8.1Hz), 7.84(1H, d, J=8.1Hz), 8.18(1H, s)	1754, 1719, 1685, 1628, 1609, 1562, 1282, 1262, 1202, 1194
81	170-173	CDCl ₃	2.42 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.78 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.51-7.69 (3H, m), 7.87-7.98 (4H, m), 8.41 (1H, s)	1753, 1719, 1686, 1613, 1561, 1508, 1300, 1187, 1140
82	181-183	CDCl ₃	7.02(1H, d, J=3.9Hz), 7.41(1H, d, J=3.9Hz), 7.61(1H, t, J=7.1Hz), 7.70(1H, t, J=7.1Hz), 7.77(1H, s), 7.92-8.01(4H, m), 8.44(1H, s), 9.80(1H, s)	2763, 1759, 1717, 1685, 1664, 1603, 1489, 1294, 1266, 1241, 1190
83	136-137	CDCl ₃	2.47(4H, t, J=4.7Hz), 3.57(2H, s), 3.72(4H, t, J=4.7Hz), 5.41(2H, s), 6.67(1H, d, J=3.5Hz), 6.84(1H, d, J=3.5Hz), 7.45(2H, d, J=8.1Hz), 7.55-7.69(2H, m), 7.68(1H, s), 7.89-7.98(4H, m), 8.07(2H, d, J=8.1Hz), 8.40(1H, s)	1759, 1713, 1685, 1614, 1572, 1272, 1201, 1189

【0075】

* * 【表18】

51

52

実施例	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ)		IR (ν _{max} , cm ⁻¹ , KBr)
84	159-160	CDCl ₃	2.86(2H, br-s), 3.33(2H, br-s), 3.93(2H, br-d, J=11.6Hz), 4.12-4.31(4H, m), 5.45(2H, s), 6.68(1H, d, J=3.2Hz), 6.86(1H, d, J=3.2Hz), 7.59-7.68(2H, m), 7.68(1H, s), 7.86-7.98(6H, m), 8.18(2H, d, J=7.6Hz), 8.41(1H, s)	2400, 1761, 1720, 1687, 1617, 1577, 1272, 1189
85	129-133	CD ₃ OD	3.93(2H, s), 5.39(2H, s), 6.79(1H, d, J=3.5 Hz), 7.03(1H, d, J=3.7 Hz), 7.65-8.08(7H, m), 8.57(1H, s)	3414, 3098, 2782, 1749, 1685, 1524, 1438, 1261, 1204, 1131
86	228-233	CDCl ₃	7.49-7.78(6H, m), 7.89(1H, s), 7.99-8.22(6H, m), 8.82(1H, s)	1764, 1716, 1507, 1391, 1240, 1178
87	212-214	CDCl ₃	7.56-7.70(4H, m), 7.79-8.01(6H, m), 8.03(1H, s), 8.25(1H, d, J=7.9Hz), 8.28(1H, d, J=8.1Hz), 8.45(1H, s)	3389, 1763, 1711, 1685, 1625, 1329, 1305, 1279, 1187
88	247-249	CDCl ₃	7.35-7.47(1H, m), 7.59-7.88(6H, m), 7.92-8.25(4H, m), 8.69(1H, m), 8.82(1H, m)	1769, 1720, 1608, 1534, 1446, 1378, 1229, 1180
89	135-136	CDCl ₃	1.15-1.33(6H, m), 1.50-1.84(5H, m), 6.95(1H, d, J=9.4Hz), 7.62-7.72(2H, m), 7.74-8.08(4H, m), 8.76(1H, brs)	1763, 1722, 1628, 1397, 1221, 1180
90	126-127	CDCl ₃	1.27-1.99(9H, m), 7.05(1H, d, J=9.7Hz), 7.58-7.76(2H, m), 7.86-8.14(4H, m), 8.76(1H, s)	1758, 1717, 1624, 1389, 1233, 1183
95	101-104	CDCl ₃ , CD ₃ OD	4.56(2H, s), 6.64(1H, d, J=3.5 Hz), 6.76(1H, d, J=3.5 Hz), 7.45-8.15(7H, m), 8.58(1H, s)	3257, 3018, 1686, 1648, 1614, 1561, 1327, 1283
96	茶色アモルファス	CD ₃ OD	2.87(2H, m), 3.17(2H, m), 3.97(2H, s), 6.60(1H, d, J=3.5 Hz), 7.01(1H, d, J=3.5 Hz), 7.44-7.73(3H, m), 7.88-8.07(4H, m), 8.57(1H, s)	3423, 3046, 1752, 1684, 1612, 1560, 1277, 1202, 1132
97	220-223	CD ₃ OD	4.56(2H, s), 6.42(1H, brs), 6.68(1H, brs), 6.96-8.80(12H, m)	3449, 1793, 1774, 1735, 1718, 1686, 1610, 1397
98	221-223	CDCl ₃ , CD ₃ OD	4.50(2H, s), 6.42(1H, d, J=3.5 Hz), 6.70(1H, d, J=3.5 Hz), 7.47(1H, s), 7.50-8.10(7H, m), 8.80(1H, s), 9.11(1H, s)	3447, 1736, 1701, 1655, 1615, 1569

【0076】

* 30 * 【表19】

実施例	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ)		IR (ν _{max} , cm ⁻¹ , KBr)
99	190-193	CDCl ₃ , CD ₃ OD	4.60(2H, s), 6.55(1H, d, J=3.5 Hz), 6.80(1H, d, J=3.5 Hz), 7.25-8.10(8H, m), 8.42(1H, s)	3317, 3158, 1762, 1685, 1655, 1561, 1275, 1223
100	187-190	CDCl ₃ , CD ₃ OD	4.55(2H, s), 6.40-6.90(7H, m), 7.38-8.10(7H, m), 8.40(1H, s)	3118, 1736, 1687, 1614, 1568, 1329, 1285
101	赤褐色アモルファス	CDCl ₃	4.67(2H, s), 6.63(1H, d, J=3.3 Hz), 6.71(1H, d, J=3.3 Hz), 7.52(5H, s), 7.63-7.75(2H, m), 7.90-8.13(6H, m), 8.78(1H, s)	1763, 1711, 1612, 1561, 1499, 1387, 1231, 1177
102	黄色アモルファス	DMSO-d ₆	4.57(2H, s), 5.24(2H, s), 7.44-8.41(12H, m)	3423-3100, 1735, 1700, 1600, 1331, 1246, 1180
103	219-223	DMSO-d ₆	4.09(2H, brs), 4.43(2H, brs), 7.22-8.41(12H, m)	3447, 1717, 1617, 1560, 1387, 1301, 1246, 1208
104	171-175	DMSO-d ₆	4.68(4H, s), 6.64(1H, d, J=3.5 Hz), 7.22(1H, d, J=3.5 Hz), 7.64-7.68(2H, m), 7.77(1H, m), 8.02-8.14(3H, m), 8.20(1H, d, J=8.1 Hz), 8.88(1H, s)	3405, 2920, 1701, 1608, 1421, 1234

【0077】

※性に基づくアンギオテンシンII産生の異常亢進に起因す

【発明の効果】本発明のN置換チアゾリジン誘導体は、
 キマーゼに対する選択的な阻害作用を有し、キマーゼ活※

る心臓・循環器系疾患の予防・治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷)	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト' (参考
A 6 1 K 31/00	6 1 3 6 4 3 31/425 6 0 1 6 0 2 31/47 6 0 3 31/505 6 0 1 31/535 6 0 6	A 6 1 K 31/00 31/425 31/47 31/505 31/535	6 1 3 G 6 4 3 D 6 0 1 6 0 2 6 0 3 6 0 1 6 0 6
C 0 7 D 277/36 417/06 417/12 417/14		C 0 7 D 277/36 417/06 417/12 417/14	
(72)発明者 龍井 晃 福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア エイヨー株式会社福島研究所内		(72)発明者 林 健二 福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア エイヨー株式会社福島研究所内	
(72)発明者 長谷川 健志 福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア エイヨー株式会社福島研究所内		(72)発明者 高橋 敦男 埼玉県大宮市天沼町2丁目293-3 トー アエイヨー株式会社東京研究所内	
(72)発明者 山田 秀宜 埼玉県大宮市天沼町2丁目293-3 トー アエイヨー株式会社東京研究所内		(72)発明者 古城 健太郎 福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア エイヨー株式会社福島研究所内	
(72)発明者 風山 真一 埼玉県大宮市天沼町2丁目293-3 トー アエイヨー株式会社東京研究所内		(72)発明者 成田 仙一 東京都中央区京橋3丁目1番2号 トーア エイヨー株式会社内	